Münster i/W. 1934. Nr 259 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.),
Direktor: Prof. Dr. H. Freund

Beiträge zur Kenntnis des Hungerstoffwechsels

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Gertrud Weickert-Meyer
aus Münster (Westf.)

1933

Gedruckt bei Rotophot A.-G., Berlin SW 68, Alexandrinenstraße 110

Dekan: Professor Dr. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Professor Dr. K. Zipf

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinem lieben Vater

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546002_0130

Beiträge zur Kenntnis des Hungerstoffwechsels

Bei den Untersuchungen des intermediären Kohlehydratabbaues, wie sie im hiesigen Institut von Haarmann und seinen Mitarbeitern systematisch durchgeführt werden, hatte sich gezeigt, daß die Fähigkeit zur Milchsäurebildung selbst gleicher Organe in der gleichen Tierart starke individuelle Schwankungen aufweist.

Es konnte von vornherein als gesichert gelten, daß diese individuellen Unterschiede mit der inneren Sekretion in Zusammenhang stehen. Dementsprechend konnte Haarmann zeigen, daß der Zusatz oder der Mangel an dem Sekret der Schilddrüse oder der Bauchspeicheldrüse in weitem Umfange die Untersuchungsergebnisse beeinflußt.

Als weiterer Faktor hatte sich der Ernährungszustand der Versuchstiere herausgestellt, und dies ist insofern selbstverständlich, als hierbei die Geamtmenge oder auch die Einzelkonzentrationen des Brennmaterials für den Umfang der Milchsäurebildung maßgebend sein muß.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen zu prüfen, wie weit mehrtägiger Hunger die Leistungsfähigkeit der am Kohlehydratabbau wirksamen Fermentsysteme verändert.

Im Hungerzustande sind nicht nur die Veränderungen zu erwarten, die sich aus der geringeren Menge an präformiertem Brennmaterial ergeben; wir wissen vielmehr, daß durch den verminderten Bedarf offenbar auch die Produktion von Insulin herabgesetzt wird, — ist es doch sichergestellt, daß Zucker als Sekretionsreiz auf das Pankreas wirkt. Im äußersten Hungerzustande tritt bekanntlich als Folge des Insulinmangels der als Hungerdiabetes bezeichnete Zustand auf. Es sei daran erinnert, daß die Dauer der Hyperglykämie nach intravenöser Einspritzung einer bestimmten Zuckermenge beim hungernden Kaninchen wesentlich gegenüber der Norm verlängert ist; ein Zeichen dafür, daß die

vom Insulinbestande abhängenden Vorgänge der Zuckerverwertung im Hungerzustande verzögert sind.[1])

Aus diesen Erwägungen ergab sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit: Es sollte der quantitative Verlauf einiger Kohlehydratabbauvorgänge an den Organen hungernder Tiere untersucht und die gewonnenen Werte mit den Zahlen verglichen werden, die Haarmann[2]) an Normaltieren erzielte.

Die Anordnung der Versuche und die Methodik entsprechen dem Vorgehen Haarmanns.

Versuchsserie I.

Die anaerobe Milchsäurebildung im überlebenden Gewebe kommt nach einiger Zeit durch eine Übersäurung des Gewebes zum Stillstand. Bei Verwendung von geeigneten Puffersubstanzen geht die Milchsäurebildung weiter. In der Skelettmuskulatur werden die Kohlehydratreserven des Gewebes vollkommen erschöpft. Die übrigen Organe verhalten sich zumeist gleichartig.

Eine Ausnahme macht die Leber. Hier liegt das Maximum der Milchsäurebildung bei einem verhältnismäßig niedrigen Milchsäuregehalt. Nach Versuchen von Fenz und Popper[3]) ist die gebildete Milchsäuremenge unabhängig vom Kohlehydratgehalt der Leber. Der Skelettmuskel baut dagegen seine gesamten Kohlehydrate ab. Er spaltet selbst zugesetzte Kohlehydrate in starkem Umfange zu Milchsäure.

Die einzelnen Kohlehydrate sind nach Untersuchungen von Haarmann[4]) am Skelettmuskel ganz verschieden starke Milchsäurebildner. Der Skelettmuskel des Kaninchens verwertet in erster Linie Glykogen und Hexosediphosphat zur Milchsäurebildung, nur in geringem Umfange die gärfähigen Hexosen Fructose und Glucose.

Die Reihenfolge, der Wirkungsstärke nach geordnet, ist also folgende:

Glykogen, Hexosediphosphat, Fructose und schließlich Glucose.

[1]) Staub: Insulin. Berlin, Springer, 1925.
[2]) Biochemische Zeitschrift 255, 103, 1932.
[3]) Biochemische Zeitschrift 229, 397, 1930.
[4]) Biochemische Zeitschrift 255, 103, 1932.

Die Durchschnittswerte für die Mehrbildung der Milchsäure durch die zugesetzten Kohlehydrate betragen nach Haarmann für

Glykogen . . . . . 637 mg %
Hexosediphosphat . . . 530 mg %
Fructose . . . . . 60 mg %
Glucose . . . . . 70 mg %

Die Ergebnisse der Versuche am Skelettmuskelgewebe von Hungertieren sind in Tabelle I zusammengefaßt:

Tabelle I

Skelettmuskel, Kaninchen

Nr.	Milchsäure in mg %						Milchsäurezunahme gegenüber Nullversuch in mg %				Zahl der Hungertage
	Direkt	Nullversuch	Glucose	Glykogen	Fructose	Hexosediphosphat	Glucose	Glykogen	Fructose	Hexosediphosphat	
1	445	522	540	1328	660	992	18	806	138	470	7
2	420	450	446	756	—	822	—4	306	—	372	7
3	480	626	626	1140	706	1098	0	514	80	472	6
4	480	550	672	1246	624	1092	122	696	74	542	5
5	508	540	568	1340	604	1144	28	800	64	604	5
6	435	415	491	959	472	1100	76	544	57	685	5
7	544	580	652	1266	610	1164	72	686	30	584	5
8	472	536	615	1195	—	—	79	659	—	—	5
9	326	338	432	1530	—	—	94	1192	—	—	5
10	424	460	—	992	—	568	—	532	—	108	5
11	322	404	418	860	408	676	14	454	4	272	3
12	232	313	434	792	—	—	121	479	—	—	3
13	642	705	732	1336	745	1280	27	631	40	575	2
14	499	634	617	1086	—	—	—17	452	—	—	2
Durchschnittswerte der Milchsäurezunahme:							48	625	61	468	
Durchschnittswerte bei Normaltieren:							(17	637	60	530)	

Wie aus den Versuchen hervorgeht, entsprechen die durchschnittlichen Werte für die Milchsäuremehrbildung durch die zugesetzten Kohlehydrate fast genau den an Normaltieren erzielten Ergebnissen; nur der Glucosezusatz steigerte die Milchsäurebildung beim Hungertier etwas stärker als beim normal ernährten Tier. Durch den Hungerzustand sind also die fermentativen Vorgänge, die die Kohlehydrate anaerob zu Verbindungen mit 3 C-Atomen überführen, in keiner Weise in ihrer Wirksamkeit herabgesetzt, obgleich die Fermente bei hungernden Tieren wegen Mangels an Substrat nicht voll wirksam sind. Die Milchsäuremenge, die nach der Digestion des Gewebes ohne weiteren Zusatz von Kohlehydraten auftritt (Null-Werte), liegen entsprechend dem geringeren Kohlehydratgehalt von Hungermuskulatur tiefer als für die Muskulatur von Normaltieren.

Das Maximum der Milchsäurebildung der Muskulatur von Hungertieren ohne Zusatz beträgt als Durchschnitt von 14 Versuchen 505 mg % gegenüber 740 mg % bei Normaltieren.

Bemerkenswert ist, daß die Milchsäurewerte mit der Zunahme der Zahl der Hungertage vom dritten Tage an nicht heruntergehen, wie man erwarten könnte. Da die Milchsäurebildung fast ausschließlich auf Kosten der im Gewebe präformierten Kohlehydrate erfolgt, kann man hieraus folgern, daß die Muskulatur auch im Zustande stärksten Hungerns ihre Kohlehydratreserven nicht vollkommen erschöpft.

Versuchsserie II.

In folgenden Versuchen wurde der Einfluß der verschiedenen Kohlehydrate auf das Milchsäurebildungsvermögen der Leber geprüft.

Die Versuchsergebnisse sind aus Tabelle II ersichtlich:

Tabelle II

Leber, Kaninchen

Nr.	Milchsäure in mg %						Milchsäurezunahme gegenüber Kontrollversuch in mg %				Zahl der Hungertage
	Direkt	Nullversuch	Glucose	Glykogen	Fructose	Hexosediphosphat	Glucose	Glykogen	Fructose	Hexosediphosphat	
1	74	171	180	169	169	209	9	—2	— 2	38	6
2	60	144	172	160	116	250	28	16	—28	106	5
3	97	172	185	189	203	270	13	17	31	98	5
4	57	117	144	153	165	360	27	36	48	243	5
5	88	128	133	128	—	—	5	0	—	—	5
6	54	152	122	128	164	158	—30	—24	12	6	3
7	99	205	248	205	228	282	43	0	23	77	2
8	119	279	299	261	—	—	20	—18	—	—	—
Durchschnittswerte der Milchsäurezunahme:							14	2	14	78	
Durchschnittswerte bei Normaltieren:							(24	16	34	82)	

Über das Milchsäurebildungsvermögen von Hungerlebern liegen bereits Versuche von Rosenthal[5]) vor. Nach ihm bauen die Lebern gutgenährter Ratten in 70 % aller Fälle Fructose im Gegensatz zu Glucose und Glykogen in größerem Umfange zu Milchsäure ab, nicht dagegen die Lebern von Hungertieren. Dies verschiedene Verhalten des Lebergewebes von Hunger- und Normaltieren führt Rosenthal auf einen verschiedenen Gehalt des Gewebes an einer hypothetischen Substanz zurück, die er als Gärungsaktivator bezeichnet. Dieser „Gärungsaktivator" wird nach der Vorstellung

[5]) Biochemische Zeitschrift 227, 354, 1930.

von Rosenthal in den Organen von Hungertieren nicht gebildet, so daß eine Milchsäurebildung aus Fructose ausbleiben muß.

Die Sonderstellung der Fructose im Leberstoffwechsel, die Rosenthal annimmt, konnte von Haarmann nicht bestätigt werden. Charakteristisch für Lebergewebe im Gegensatz zu allen übrigen Organen ist die schlechte Verwertbarkeit der Kohlehydrate für die Milchsäurebildung. Glucose, Glykogen, Fructose sind fast unwirksam, lediglich Hexosediphosphat wird in einzelnen Fällen in größerem Umfange zu Milchsäure gespalten.

Die Durchschnittswerte für die Mehrbildung an Milchsäure durch die zugesetzten Kohlehydrate bei Hungerlebern entsprechen den von Haarmann für die Lebern von Normaltieren erhaltenen Zahlen. Die Stoffwechselleistung von Hungerlebern, gemessen an der Milchsäurebildung, hat also durch den Hungerzustand keinerlei Abänderung erfahren.

Versuchsserie III.

Nach Untersuchungen von Haarmann[6]) verwerten die einzelnen Organe zugesetzte Kohlehydrate in ganz verschiedenem Umfang zur Milchsäurebildung. Man kann zwei Gruppen von Organen unterscheiden, je nachdem sie Glucose oder Glykogen in Milchsäure überführen. Hexosediphosphat entspricht in seinem Verhalten annähernd dem Glykogen. Lediglich der Skelettmuskel baut Glykogen leicht zu Milchsäure ab, nicht aber Glucose. Alle übrigen Organe verhalten sich umgekehrt. Sie verwerten vorwiegend Glucose, nicht aber Glykogen. Eine Sonderstellung im Stoffwechsel nimmt die Leber ein. Sie vermag weder Glykogen noch Glucose in Milchsäure überzuführen. Der Abbau der Glucose im Gewebe ist in seinem Mechanismus nicht einheitlich. Im allgemeinen geht der Abbau der Glucose über Hexosephosphorsäureester.

Das gilt für alle Organe. Eine Ausnahme bilden Hirn, Retina, ferner Tumorgewebe. In diesen Organen ist Phosphorsäure bei der Glucosespaltung entbehrlich.

[6]) l. c.

Die Versuche mit Hirn- und Herzgewebe vom Hund sind in Tabelle III zusammengefaßt:

Tabelle III

Herz, Hirn: Hund

Nr.	Milchsäure in mg %				Milchsäure-zunahme in mg%		Organ	Zahl der Hunger-tage
	Direkt	Null-versuch	Glucose	Glykogen	Glucose	Glykogen		
1	342	720	1050	738	330	18	Herz	8
2	150	269	685	260	416	-9	„	7
1	155	198	735	-	537	-	Hirn	8
2	150	186	531	—	345	—	„	7

Die durchschnittlichen Steigerungen der Milchsäurebildung durch Glucose im Herzmuskelgewebe ergeben als Mittelwert von zwei Versuchen 373 mg %, im Hirngewebe 441 mg %.

Die Durchschnittswerte aus einer großen Anzahl von Versuchen an Normaltieren betragen bei Haarmann für Herzmuskel 507 mg %, für Hirn 609 mg %.

Die erhaltenen Werte für die Milchsäurezunahme entsprechen in meinen Versuchen durchaus den Streuungen der Einzelwerte bei Haarmann.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Milchsäurebildung aus Glucose im Herz- und Hirngewebe durch langdauerndes Hungern der Tiere nicht gelitten hat. Dies Ergebnis war von vornherein zu erwarten, da der Organismus auch im Hungerzustand seinen Blut-

zuckerspiegel annähernd auf der normalen Höhe hält. Da diese Organe in erster Linie ihren Energiebedarf durch Verbrennung der Glucose decken und diese ihnen auch stets in ausreichendem Maße angeboten wird, sind die Glucose abbauenden Fermentsysteme stets in voller Wirksamkeit.

Versuchsserie IV.

Nach der bisher allgemein vertretenen Anschauung wird das Endprodukt des anaeroben Kohlehydratstoffwechsels, die Milchsäure, bei Sauerstoffabschluß vom Gewebe nicht weiter verändert. In jüngster Zeit konnte Haarmann[7]) ein anoxybiontisches Verschwinden der Milchsäure nachweisen. Um einen anaeroben Milchsäureschwund sichtbar zu machen, ist es notwendig, eine Nachbildung der Milchsäure im Gewebe aus den präformierten Kohlehydraten zu unterdrücken. Nach Haarmann gelingt das leicht durch Zusatz von monobromessigsaurem Natrium in einer Konzentration von 1 : 500. Nach der Digestion des Gewebes mit Monobromacetat werden Milchsäurewerte gefunden, die unter den Anfangswerten ohne Digestion liegen. Es ist also unter anaeroben Bedingungen Milchsäure verschwunden. Da in zerschnittenem Gewebe eine Resynthese der Milchsäure zu Kohlehydrat nicht stattfindet, ferner bei Sauerstoffabschluß eine Verbrennung der Milchsäure nicht möglich ist, so ist der anaerobe Milchsäureschwund als ein weiterer Entgiftungsvorgang für die Milchsäure anzusehen.

Bekanntlich ist die Hauptmenge der Milchsäure im Gewebe an Alkali gebunden, das dem Gewebe entzogen wird. Der Organismus hat das Bestreben, das gebundene Alkali zurückzugewinnen, weil sonst der Abtransport der Kohlensäure leidet.

Die Versuchsergebnisse sind aus den Tabellen IV und V zu entnehmen:

[7]) Biochemische Zeitschrift 256, 326, 1932.

Tabelle IV

Kaninchen, Monobromacetat

Nr.	Milchsäure in mg %			Anaerober Milchsäureschwund		Zahl der Hunger-Tage	Organ
	Direkt	Null-versuch	Monobrom-acetat	mg %	% vom direkten Wert		
1	480	550	316	164	34	5	Muskel
2	472	536	364	108	23	5	„
3	544	580	410	134	25	5	„
4	508	540	460	42	8	5	„
5	435	415	369	66	15	5	„
6	326	338	277	49	15	5	„
7	480	626	435	45	10	6	„
8	322	404	166	152	48	3	„
9	232	313	191	41	18	3	„
10	642	705	460	182	28	2	„
Durchschnittswert:				98	22		
Durchschnittswert bei Normaltieren:				(81)			

Tabelle V

Leber, Kaninchen
Monobromacetat

Nr.	Milchsäure in mg %			Anaerober Milchsäureschwund		Zahl der Hunger-tage	Bemerkungen
	Direkt	Null-versuch	Monobrom-acetat	mg %	% vom direkten Wert		
1	60	144	16	48	73	5	
2	54	152	44	10	12	3	
3	88	128	45	43	49	5	
4	770	—	514	256	33	5	Laktatzusatz
5	57	117	51	6	11	5	

Als Mittelwert von 10 Versuchen am Skelettmuskelgewebe betrug die Menge der anaerob verschwundenen Milchsäure 98 mg %. Von der ursprünglich vorhandenen Milchsäure sind durchschnittlich 22 % anaerob verschwunden.

Die Durchschnittswerte aus 64 Versuchen Haarmanns am Skelettmuskelgewebe betragen 81 mg %.

Die bei Verwendung der Muskulatur von Hungertieren erzielten Ergebnisse entsprechen etwa denen von Normaltieren.

Der anaerobe Entgiftungsmechanismus für die Milchsäure ist also auch bei Hungertieren voll wirksam. Macht man die zunächst noch nicht hinreichend gesicherte Annahme, daß die Größe des anaeroben Milchsäureschwundes der Ausdruck der Resynthesefähigkeit des Organismus für die Kohlehydrate ist, so wäre aus diesen Versuchen die Schlußfolgerung erlaubt, daß die Fähigkeit des Organismus, Milchsäure in Zucker zurückzuverwandeln, im Hungerzustande nicht vermindert ist.

Versuchsserie V.

Nach neueren, bisher unveröffentlichten Untersuchungen von Haarmann mit Stratmann rufen Buttersäure und β-Oxybuttersäure in allen Organen eine Mehrbildung an Milchsäure gegenüber dem Kontrollversuch ohne Zusatz dieser Stoffe hervor. Die Versuche erbringen nicht ohne weiteres den zwingenden Beweis, daß die Mehrbildung an Milchsäure auf die hinzugesetzten Fettsäuren zu beziehen ist. Man muß die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß die Buttersäure und β-Oxybuttersäure die Milchsäurebildung aus den präformierten Kohlehydraten des Gewebes irgendwie aktivieren und daß mithin die mehrgebildete Milchsäure nicht aus den zugesetzten Fettsäuren, sondern aus den Kohlehydraten des Gewebes stammt. Um diese Frage zu klären, ist es notwendig, genaue Bilanzen aufzustellen, in denen neben der Zunahme der Milchsäure

auch die Abnahme der Kohlehydrate und Fettsäuren bestimmt wird. Zu diesen Untersuchungen verwendet man vorteilhaft solche Organe, die durch geeignete Vorbehandlung kohlehydratfrei gemacht sind und so nur wenig Milchsäure bilden können. Wie oben beschrieben, gelingt es nicht, die Muskulatur durch einfaches Hungern der Tiere kohlehydratfrei zu machen. Geeignet für diese Versuche ist vor allem die Leber, die bereits nach zweitägigem Hungern der Tiere praktisch kohlehydratfrei geworden ist.

Die Konzentration der zugesetzten Fettsäuren in ihren Natriumsalzen in den Versuchen betrug 0,2 %, auf die freien Säuren berechnet.

Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle VI zu entnehmen:

Tabelle VI

Buttersäure, β-Oxybuttersäure

Nr.	Milchsäure in mg %				Milchsäurezunahme in mg %		Zahl der Hungertage	Organ
	Direkt	Nullversuch	Buttersäure	β-Oxybuttersäure	Buttersäure	β-Oxybuttersäure		
1	98	177	198	257	21	80	7	Leber
2	57	117	135	372	18	255	5	„
3	544	580	622	764	44	184	5	Muskel
4	435	415	476	580	61	165	5	„
5	610	620	700	684	80	64	2	„
6	445	522	544	570	22	48	7	„
7	480	550	632	—	82	—	5	„

Wie aus den Versuchen ersichtlich ist, führen Buttersäure und β-Oxybuttersäure zu einer Vermehrung der Milchsäure gegenüber dem Kontrollversuch. β-Oxybuttersäure ist der Buttersäure an Wirksamkeit überlegen. Dieses Ergebnis war auch zu erwarten, weil die β-Oxybuttersäure eine tiefere Abbaustufe der Buttersäure darstellt.

Da die mehrgebildete Milchsäure speziell im Lebergewebe nicht aus den erschöpften Kohlehydratdepots der Leber stammen kann, muß sie auf die Fettsäuren bezogen werden. Es läge mithin ein Übergang der Buttersäure und β-Oxybuttersäure in Milchsäure vor. Es muß also einen zweiten Abbaumechanismus für die Fettsäuren geben, der nicht den Regeln der sogenannten β-Oxydationen folgt, da der Übergang der β-Oxybuttersäure eine Oxydation der Fettsäuren am α-C-Atom ist. Über alle Einzelheiten des Fettsäureabbaues wird von Haarmann und Stratmann an anderer Stelle berichtet werden.

Zusammenfassung.

Das Vermögen der verschiedensten Organe, aus zugesetzten Kohlehydraten Milchsäure zu bilden, bleibt im Hungerzustand unverändert, desgleichen die Größe des anoxybiontischen Milchsäureschwundes.

Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 7. Januar 1905 zu Münster i. Westf. als Tochter des Rechtsanwalts Dr. Wilhelm Meyer. Ich besuchte das Lyzeum, dann die realgymnasiale Studienanstalt der Annette Droste-Hülshoff-Schule zu Münster, wo ich 1924 das Reifezeugnis erzielte.

Mein medizinisches Studium begann mit dem Sommersemester 1926. Ich verbrachte die 5 vorklinischen Semester in Münster, Freiburg i. Br., München, zuletzt wieder in Münster, wo ich die ärztliche Vorprüfung ablegte. In den klinischen Semestern studierte ich in Frankfurt a. M. und Münster.

Am 28. Januar 1932 bestand ich in Münster das ärztliche Staatsexamen.

Ich bin seit dem 28. Mai 1932 mit dem Chefredakteur Hans Weickert in Berlin verheiratet.